



Facultad de Farmacia

DO ZAINTERESOWANYCH:

Ocena rozprawy doktorskiej autorstwa Pani Sylwii Lewoniewskiej, zatytułowanej: "Rola statusu receptora estrogenowego w apoptozie zależnej od dehydrogenazy prolinowej/oksydazy prolinowej w komórkach raka piersi".

Na prośbę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dokonałam oceny rozprawy doktorskiej Pani Sylwii Lewoniewskiej. Badania zaprezentowane w rozprawie przez Panią Sylwię Lewoniewską przedstawiają dowody na ważną rolę estrogenów w mechanizmie apoptozy zależnej od PRODH/POX w raku piersi. Opisano rolę PRODH/POX w produkcji ATP i produkcji ROS oraz konsekwencje obu procesów w przeżyciu lub apoptozie komórki, a także w jaki sposób dostępność proliny może odgrywać kluczową rolę w przełączaniu obu dróg. Estrogeny biorą udział w metabolizmie kolagenu jako stymulatory jego biosyntezy. Procesy te wymagają dużej ilości proliny, co ogranicza dostępność substratu dla funkcji zależnych od PRODH/POX.

Rozprawa liczy 120 stron i zawiera stronę tytułową, spis treści ze źródłem finansowania badań, artykuły zawarte w rozprawie, wykaz skrótów, materiały i metody zawarte w dwóch powiązanych ze sobą artykułach, dorobek naukowy oraz oświadczenia o współautorstwie, które pomagają czytelnikowi lepiej zrozumieć walory naukowe autorki.

Godnym uwagi jest fakt, że niniejsza praca zawiera 2 publikacje, recenzję i oryginalny artykuł, którego pierwszą autorką jest Pani Sylwia Lewoniewska, w 2021 r. w recenzowanych czasopismach znajdujących się w Journal Citation Reports i uznanych w międzynarodowych obszarach naukowych. Warto zaznaczyć, że dorobek naukowy Pani Sylwii Lewoniewskiej nie ogranicza się do prac związanych z jej rozprawą doktorską, jak pokazuje zestawienie innych publikacji naukowych i monografii, których w swoim dorobku ma łącznie 14, oprócz 13 abstraktów konferencyjnych. Na uwagę zasługuje również fakt, że jej studia były finansowane z Narodowego Centrum Nauki, z Funduszy Unii Europejskiej oraz programu badań i innowacji Horyzont 2020 Unii Europejskiej w ramach grantu im. Marie Skłodowskiej-Curie.

Rozprawa doktorska zawiera wstępną sekcję ogólną, która pozwala czytelnikowi prześledzić całą rozprawę i dwa artykuły pochodne. To wprowadzenie jest jasne i zawiera wiele informacji, ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia pracy i jest w całości poparte pierwszym zrecenzowanym artykułem.

Badanie ma dobrze określone cele, które korelują z artykułem wywodzącym się bezpośrednio z tytułu rozprawy. Osiągnięcie tego celu wymagało szczegółowego zaplanowania i wykorzystania metod laboratoryjnych zawartych w rozdziale Materiały i metoda. Obejmuje to hodowlę komórkową, DNA, biosyntezę kolagenu, oznaczanie aktywności enzymatycznej, Western Blot, LS-MS, oznaczanie ilościowe wytwarzania ROS. Wszystkie z nich zostały przeprowadzone przez Panią Sylwię Lewoniewską z wyjątkiem wyciszania komórek, które zostało opracowane w Katedrze Chemii Lekarskiej Uniwersytetu w Białymstoku.

Pani Sylwia Lewoniewska wygenerowała wiele wyników, co widać na oryginalnym artykule pochodzącym z jej pracy. Przedstawiła swoje wyniki w bardzo przystępny i prosty sposób, co wyraźnie wskazywało na dogłębne zrozumienie dziedziny. Sekcja wyników jest bardzo przejrzysta



Facultad de Farmacia

i zwięzła co pozwala czytelnikowi na łatwe zrozumienie szczegółowych wyników przedstawionych w oryginalnym artykule.

Wnioski są trafne i jasne: autorka najpierw opracowała komórki raka piersi wyciszone PRODH/POX MCF-7 i MDA-MB-231 wygenerowane technologią shRNA, we współpracy z Zakładem Chemii Lekarskiej, które umożliwiają analizę funkcjonalnego znaczenia PRODH/POX w apoptozie/przeżyciu w komórkach raka piersi. Po drugie, były one w stanie hamować biosyntezę kolagenu w komórkach raka piersi, indukując PRODH/POX, z agonistą PPAR- γ (TGZ), indukując apoptozę poprzez mechanizm ROS. Na koniec zasugerowano możliwą nową terapię raka piersi, łączącą leczenie agonistą PPAR- γ i antyestrogenem.

Pragnę zwrócić uwagę na fakt, że w niniejszej rozprawie brakuje części w postaci Ogólnego omówienia, w której główne wnioski wyciągnięte z badań eksperymentalnych są przedstawiane i omawiane w zestawieniu z danymi innych autorów opisywanymi w literaturze. Oczywiście takie omówienie można wydobyć z oryginalnego artykułu, ale jeśli zostałaaby ona zawarta w rozprawie, dałoby to pani Sylwii Lewoniewskiej możliwość sformułowania nowych pomysłów, które byłyby zbyt spekulatywne, aby zapisać je w artykule do publikacji, co pozwoliłoby kandydatce na sformułowanie swoich przemyśleń na temat roli tej terapii skojarzonej w raku piersi.

I na koniec gorąco zachęcam panią Sylwię Lewoniewską to tego, aby nie opisywała celów i ogólnie całej pracy jako celu osobistego (*postawiłam hipotezę..., moje zainteresowania naukowe..., wysunęłam hipotezę...*), jestem pewna, że w okresie, w którym pracowała nad badaniami, pracowała zespołowo, z promotorami i innymi członkami grupy badawczej, jak to określiła w oświadczeniu o współautorstwie. Badania są pracą zespołową.

Konkludując, na podstawie tej oceny stanowczo zarekomendowałam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, tym pozytywnym sprawozdaniem, aby niniejsza rozprawa przeszła do dalszych etapów przewodu doktorskiego i mogła zostać poddana publicznej obronie. Ponadto proponuję również nadanie rozprawie maksymalnie wysokiego wyróżnienia.

Jeśli potrzebują Państwo dodatkowych informacji, proszę o bezzwłoczny kontakt ze mną.

Z poważaniem,

Firmado por VIANA ARRIBAS MARTA MARIA - ***9657**
el día 19/09/2022 con un certificado emitido por
AC FNMT Usuarios

Dr Marta Viana Arribas

Profesor Biochemii i Biologii Molekularnej
Szkoła Farmacji, Uniwersytet Universidad San Pablo CEU
Madryt (Hiszpania)

*Ja, Robert Filipowicz, tłumacz przysięgły języka angielskiego wpisany na listę
tłumaczy przysięgłych Ministra Sprawiedliwości pod numerem TP/1166/05,
stwierdzam zgodność powyższego tłumaczenia z oryginałem dokumentu.*

Białystok, dn. 21.09.2022

Rep. 2104 / 2022

